

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° d publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 672 286

②1 N° d'enregistrement national :

91 01088

⑤1 Int Cl³ : C 07 D 295/092; A 61 K 31/445

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 31.01.91.

③0 Priorité :

⑦1 Demandeur(s) : SYNTHELABO Société Anonyme —
FR.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 07.08.92 Bulletin 92/32.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : *Se reporter à la fin du présent fascicule.*

⑦2 Inventeur(s) : Allen John, Bertin Jean, Frost Jonathan
et Vassal Thierry.

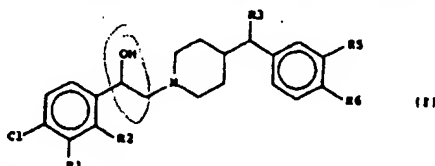
⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Ludwig Jacques Synthelabo - Service
Brevets.

⑤4 Dérivés de 1-(4-chlorophényl)-2-[4-(phénylméthyl)pipéridin-1-yl]éthanol, leur préparation et leur application
en thérapeutique.

⑤7 Composés répondant à la formule générale (I)



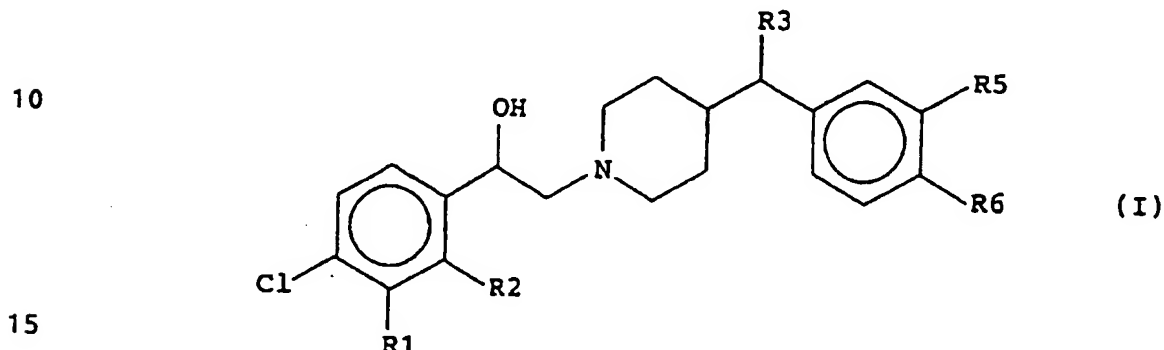
dans laquelle l'un des symboles R1, R2, R3, R5 et R6 re-
présente un groupe hydroxy, et les autres représentent
chacun un atome d'hydrogène ou, dans le cas du seul R6,
un atome de fluor, à l'état de bases libres ou des sels d'ad-
dition à des acides acceptables en pharmacologie.
Application en thérapeutique.

FR 2 672 286 - A1



La présente invention a pour objet des dérivés de 1-(4-chlorophényl)-2-[4-(phénylméthyl)pipéridin-1-yl]éthanol, leur préparation et leur application en thérapeutique.

- 5 Les composés de l'invention répondent à la formule générale (I)



dans laquelle l'un des symboles R1, R2, R3, R5 et R6 représente un groupe hydroxy, et les autres représentent chacun un atome d'hydrogène ou, dans le cas du seul R6, un atome de fluor.

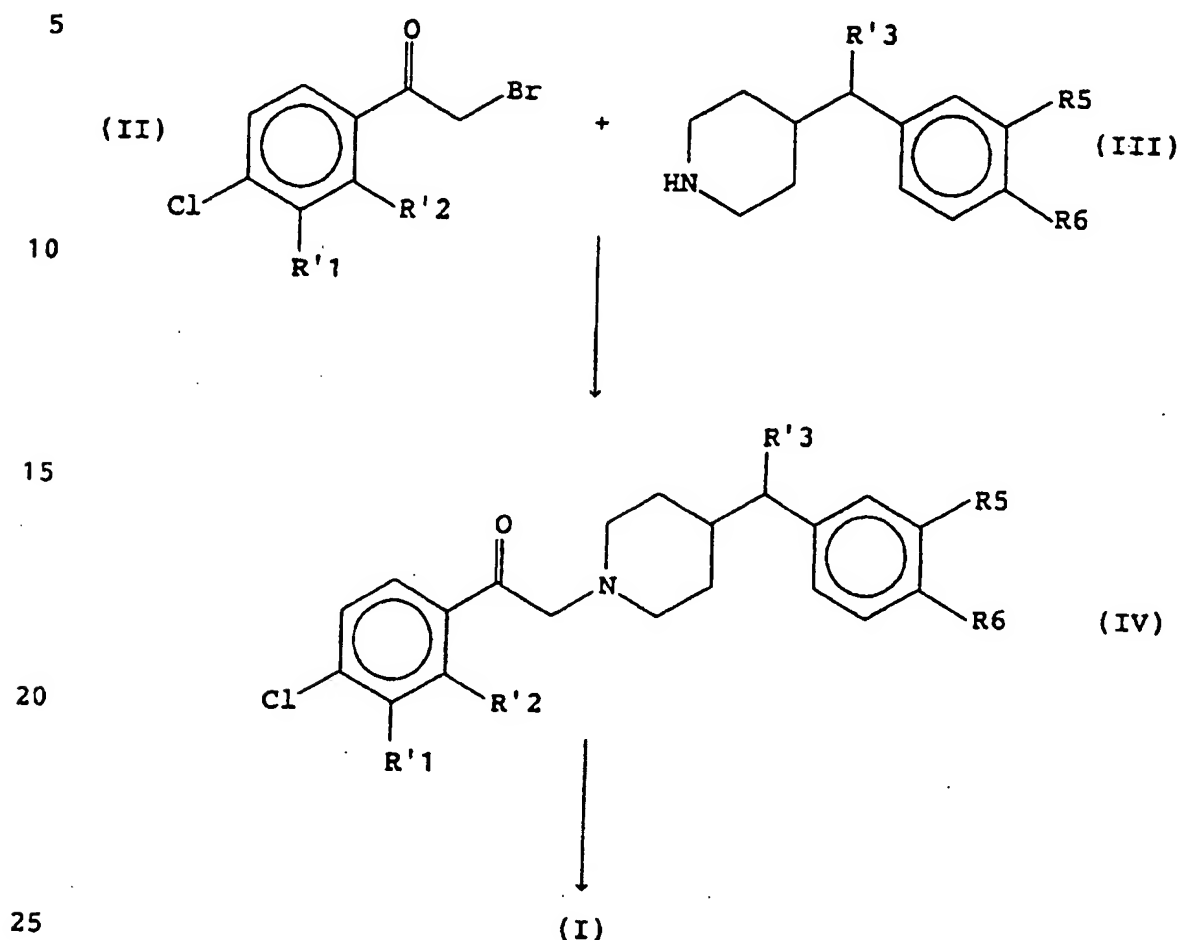
Ils peuvent exister à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides. Par ailleurs ils contiennent dans leur molécule un ou deux atomes de carbone asymétriques et peuvent donc se présenter sous forme d'isomères optiques purs ou de mélanges de tels isomères. Toutes ces formes font partie de l'invention.

Des composés analogues à ceux de l'invention sont déjà connus, par exemple grâce aux demandes de brevets EP-109317 et EP-325268.

Selon l'invention, on peut préparer les composés de formule générale (I) par un procédé dont le principe est illustré par le schéma ci-dessous.

Il consiste à faire réagir une bromoacétophénone de formule générale (II) avec une pipéridine de formule général (III), puis à réduire la cétone intermédiaire de formule général

(IV). Les conditions opératoires sont largement détaillées dans les demandes de brevets EP-109317, déjà citée, et EP-202164.



Dans les formules générales (II) et (IV), et dans le cas où l'on veut préparer un composé (I) dans lequel R1 ou R2 représente un groupe hydroxy, le symbole correspondant R'1 ou R'2 représente un tel groupe protégé, par exemple un groupe acétyloxy, et le procédé se termine par une étape finale de déprotection de type connu.

De façon analogue, dans le cas où l'on veut préparer le composé (I) dans lequel R3 représente un groupe hydroxy, le symbole correspondant R'3 des formules générales (III) et (IV) est divalent et représente un groupe oxo> et le procédé se termine par une étape finale de réduction de type connu. Le composé correspondant à la formule générale (IV, R'3=oxo) est décrit dans la demande de brevet EP-202164, déjà citée.

Les composés de départ de formules générales (II) et (III) sont soit connus, soit peuvent être préparés à partir de composés connus par des méthodes connues de l'homme du métier et dont le détail est illustré par les exemples ci-dessous.

5

Les numéros des exemples correspondent à ceux des composés figurant dans la première colonne du tableau donné plus loin. Les résultats des microanalyses élémentaires et les spectres IR et RMN, notamment, confirment les structures des produits
10 obtenus.

Exemple 1

(±)-1-(4-Chloro-3-hydroxyphényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)méthyllpipéridin-1-yl]éthanol, maléate.

15

1.1 1-(3-Amino-4-chlorophényl)éthanone.

On introduit dans un ballon 50 g (250 mmoles) de 1-(4-chloro-3-nitrophényl)éthanone, 98 g (1,75 at.g.) de fer, 46,9 g (877 mmoles) de chlorure d'ammonium, 1 l d'eau et 2,5 ml d'acide
20 chlorhydrique concentré.

On chauffe le mélange au reflux pendant 1h15, puis on le laisse refroidir.

On filtre sur kieselguhr et on lave le solide plusieurs fois avec de l'eau et du chloroforme. On décante la phase orga-
25 nique, et on extrait trois fois la phase aqueuse avec du chloroforme. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on la filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 41,1 g de composé.

30 1.2 1-(4-Chloro-3-hydroxyphényl)éthanone.

Dans un ballon tricol muni d'un agitateur magnétique on introduit 54 ml d'eau, 27 ml d'acide sulfurique 36N et 8 g (106 mmoles) de 1-(3-amino-4-chlorophényl)éthanone.

On chauffe le mélange pour solubiliser l'amine, puis on
35 ajoute 90 g de glace, on refroidit le ballon avec un bain de glace et, sans que la température dépasse 5°C, on ajoute, en 40mn, 8 g (116 mmoles) de nitrite de sodium en solution dans 20 ml d'eau.

On agite le mélange pendant 30mn, puis on ajoute un peu

d'urée pour détruire l'excès d'acide nitreux.

On ajout la solution ainsi obtenue à une solution de 216 ml d'eau et 360 ml d'acide sulfurique à 130°C, et on maintient cette température pendant 5mn.

- 5 On verse le mélange sur de la glace, et on l'extrait trois fois avec du dichlorométhane. On extrait la phase organique ainsi obtenue deux fois avec de la soude diluée, on ajoute de l'acide chlorhydrique dilué à la phase aqueuse, et on l'extrait trois fois avec du chloroforme. On sèche la phase
10 organique ainsi obtenue sur sulfate de sodium, on la filtre, on évapore le solvant et on purifie le résidu d'évaporation par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange 99/1 de dichlorométhane/méthanol. On obtient 11,5 g de composé.

15

1.3 Acétate de 5-acétyl-2-chlorophényle.

- On introduit dans un ballon 7,2 g de 1-(4-chloro-3-hydroxy-phényl)éthanone, 100 ml d'anhydride acétique et 100 ml de pyridine, on agite le mélange à température ambiante pendant
20 4h et on l'évapore sous pression réduite. On obtient 9 g de composé.

1.4 Acétate de 5-(bromoacétyl)-2-chlorophényle.

- Dans un ballon tricol muni d'un agitateur magnétique et placé
25 sous argon on introduit 13,9 g (65 mmols) d'acétate de 5-acétyl-2-chlorophényle, 31,7 g (1 éq.) d'hydrotribromure de pyrrolidone et 400 ml de tétrahydrofurane sec.

- On chauffe le mélange à 60°C pendant 2h, on évapore le solvant, on reprend le résidu avec de l'eau, on l'extrait trois
30 fois avec de l'acétate d'éthyle, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre et on l'évapore à sec.

- On purifie le résidu d'évaporation par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange 80/20 de dichloro-
35 méthane/cyclohexane. On obtient 10,5 g de composé.

1.5 Acétate de 2-chloro-5-[[4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]acétyl]phényle.

Dans un ballon tricol muni d'un agitateur magnétique et placé

sous argon on introduit 5,3 g (18 mmoles) d'acétate de 5-(bromoacétyl)-2-chlorophényle, 200 ml d'acétonitrile sec, 2,5 g (1 éq.) de carbonate de potassium et 3,86 g (1,1 éq.) de 4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridine.

- 5 On agite le mélange pendant 3h, on le verse dans de l'eau, on l'extraît trois fois avec du chloroforme, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on l'évapore à sec. On obtient 10 g de composé.

10 1.6 (±)-Acétate de 2-chloro-5-[2-[4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]-1-hydroxyéthyl]phényle.

Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique et refroidi par un bain de glace on introduit 10 g d'acétate de 2-chloro-5-[[4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]acétyl]phényle,

- 15 120 ml de méthanol, 30 ml d'acide acétique et un excès de borohydrure de sodium.

On agite le mélange pendant 4h, on le verse dans de l'eau et on évapore le méthanol sous pression réduite. On ajoute de l'ammoniaque, on extrait trois fois avec du chloroforme, on

- 20 lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on l'évapore à sec. On obtient 8,8 g de composé.

1.7 (±)-1-(4-Chloro-3-hydroxyphényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)-méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol, maléate.

- 25 Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique on introduit 8 g d'acétate de 2-chloro-5-[2-[4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]-1-hydroxyéthyl]phényle, 150 ml de méthanol et 3 g de potasse en pastilles.

- 30 On agite le mélange pendant 4h30, on ajoute de l'eau, on évapore le méthanol sous pression réduite, on verse le mélange dans de l'eau, on extrait trois fois avec du chloroforme, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on l'évapore à sec. On
- 35 obtient 7,8 g de composé qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 94/6 de dichlorométhane /méthanol. On isole 5,4 g de base pure qu'on dissout dans de l'éthanol et on ajoute 1,72 g (1 éq.) d'acide maléique en solution dans l'éthanol. On concentre la

solution, on ajoute de l'éther diéthylique et on provoqu la cristallisation du sel par grattage. On le filtre et on le sèche sous vide.

On isole finalement 5,67 g d maléate.

5 Point de fusion : 136-137°C.

Exemple 2

(±)-1-(4-Chloro-2-hydroxyphényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol.

10

2.1 1-(4-Chloro-2-hydroxyphényl)éthanone.

a) Chlorure d'acide 4-chloro-2-hydroxybenzoïque.

Dans un ballon muni d'un agitateur magnétique on introduit 20 g (115 mmoles) d'acide 4-chloro-2-hydroxybenzoïque, 200 ml
15 de toluène sec et 16,9 ml (2 éq.) de chlorure de thionyle. On chauffe le mélange à 70°C pendant 3h, on l'évapore à sec, on reprend le résidu avec du chloroforme et on l'évapore à nouveau por éliminer toute trace de chlorure de thionyle.

20 b) Iodure de méthylmagnésium.

On le prépare sous argon avec 15,9 ml (2,2 éq.) de iodométhane et 6,2 g (2,2 éq.) de magnésium dans 120 ml d'éther diéthylique sec.

c) 1-(4-Chloro-2-hydroxyphényl)éthanone.

25 On reprend le chlorure d'acide précédemment préparé avec 200 ml d'éther diéthylique sec, on refroidit la solution à -70°C et, au moyen d'une ampoule à brome on ajoute l'iodure de méthylmagnésium et on laisse le mélange revenir à température ambiante. On ajoute 50 ml d'acide chlorhydrique 1N et on
30 chauffe le mélange à 35°C pendant 15mn. On le laisse décant, on extrait la phase aqueuse deux fois avec de l'éther diéthylique, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium et on l'évapore à sec. On purifie le
35 résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 1/1 de dichlorométhane/cyclohexane. On obtient 7,4 g de composé.

2.2 Acétate de 2-acétyl-5-chlorophényle.

On introduit dans un ballon 7 g (41 mmoles) de 1-(4-chloro-2-hydroxyphényl)éthanone, 50 ml de pyridine et 50 ml d'anhydride acétique.

- 5 On agite le mélange à température ambiante pendant 2h30, et on l'évapore à sec sous pression réduite. On obtient 8,9 g de composé.

2.3 Acétate de 2-(bromoacétyl)-5-chlorophényle.

- 10 On introduit dans un ballon 8,9 g d'acétate de 2-acétyl-5-chlorophényle, 150 ml de tétrahydrofurane sec, 22,88 g (1,1 éq.) d'hydrotribromure de pyrrolidone et 3,5 ml (11 éq.) de pyrrolidone.

- On chauffe le mélange à 60°C pendant 2h, on ajoute de l'eau, et on évapore le tétrahydrofurane sous pression réduite. On reprend le résidu avec de l'eau, on l'extrait deux fois avec du chloroforme, on sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on la filtre et on l'évapore à sec. On obtient 14,5 g de composé qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange 80/20 de dichlorométhane/cyclohexane. On obtient 8,1 g de composé.

2.4 Acétate de 5-chloro-2-[[4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]acétyl]phényle.

- 25 Dans un ballon tricol placé sous argon on introduit 5 g (17,1 mmoles) d'acétate de 2-(bromoacétyl)-5-chlorophényle, 100 ml d'acétonitrile sec, 4,97 g (15 éq.) de 4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridine et 3,5 g (1,5 éq.) de carbonate de potassium. On agite le mélange à température ambiante pendant 1h30, on le verse dans de l'eau, on l'extrait deux fois avec du chloroforme, on lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre, on l'évapore à sec et on utilise le produit tel quel dans l'étape suivante.

- 35 2.5 (±)-1-(4-Chloro-2-hydroxyphényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)-méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol.

On reprend l'acétate de 5-chloro-2-[[4-[(4-fluorophényl)-méthyl]pipéridin-1-yl]acétyl]phényle, précédemment préparé, avec 100 ml de méthanol, on refroidit la solution avec un

bain de glace, on ajoute un excès de borohydrure de sodium et on agite le mélange pendant 1h.

On ajoute de l'eau, on évapore le méthanol sous pression réduite, on verse le mélange dans de l'eau, on l'extrait deux
5 fois avec du chloroforme, on sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on la filtre et on l'évapore à sec. On obtient 12,6 g de produit brut qu'on dissout dans un mélange chaud de 250 ml de chloroforme et 250 ml de méthanol, on ajoute du noir animal et on chauffe à 45°C pendant 30mn. On
10 filtre le mélange sur kieselguhr et on évapore les solvants. On obtient 4,6 g de composé cristallisé.

Point de fusion : 167-168°C.

Exemple 3

15 1-(4-Chlorophényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)hydroxyméthyl]pipéridin-1-yl]éthanol.

On introduit dans un ballon 1,4 g (3,8 mmoles) de
[1-[2-(4-chlorophényl)-2-hydroxyéthyl]pipéridin-4-yl](4-fluorophényl)méthanone, 50 ml d'éthanol et 10 ml de chloroforme
20 et un excès de borohydrure de sodium, et on agite le mélange à température ambiante pendant 2h.

On ajoute de l'eau, on évapore l'éthanol sous pression réduite, et on extrait le résidu trois fois avec du chloro-
25 forme. On lave la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on l'évapore à sec. On obtient 1,4 g de produit brut qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice avec un mélange 90/10 de chloroforme/méthanol, puis sur colonne d'alumine avec un
30 mélange 99/1 de chloroforme/méthanol.

On isole finalement 1,0 g de composé amorphe.

Point de fusion : 50-52°C.

Exemple 4

35 (±)-1-(4-Chlorophényl)-2-[4-[(3-hydroxy-4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol.

4.1 1-Acétyl-4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridine.

On introduit dans un ballon 22,26 g (115 mmol s) de

4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridine, 200 ml de tétrahydrofurane sec, 10,93 g (138 mmoles) de pyridine et, en l'espace de 20mn, 10,85 g (138 mmoles) de chlorure d'acétyl en solution dans 10 ml de tétrahydrofurane sec.

- 5 On chauffe le mélange, on le maintient au reflux pendant 1h, on le refroidit dans un bain de glace, on le filtre, on lave les cristaux de chlorure de pyridinium avec du tétrahydrofurane et on évapore le filtrat. On reprend l'huile jaunâtre résiduelle avec un mélange d'eau et d'acétate d'éthyle, on
- 10 sépare la phase organique, on extrait la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle, on lave l'ensemble de la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on évapore les solvants sous pression réduite. On obtient 27,38 g d'huile jaune.

15

4.2 1-[5-[(1-Acétylpipéridin-4-yl)méthyl]-2-fluorophényl]-éthanone.

- On introduit dans un ballon 27,38 g (115 mmoles) de 1-acétyl-4-[(4-fluorophényl)méthyl]pipéridine, 150 ml de sulfure de
- 20 carbone et, par petites portions, 61,32 g (460 mmoles) de chlorure d'aluminium. Puis, en l'espace d'environ 20mn, on ajoute 18,06 g (230 mmoles) de chlorure d'acétyl, on chauffe le mélange et on le maintient au reflux pendant 1h.

- Après refroidissement, on le verse lentement dans 800 ml
- 25 d'eau glacée, on ajoute de l'acétate d'éthyle, on sépare la phase organique, on extrait la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle, on lave l'ensemble de la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium, on la filtre et on évapore les solvants sous pression réduite. On obtient 32,1 g
- 30 d'huile jaune.

4.3 5-[1-Acétylpipéridin-4-yl)méthyl]-2-fluorophénol.

- On introduit dans un erlenmeyer 32,1 g (115 mmoles) de 1-[5-[(1-acétylpipéridin-4-yl)méthyl]-2-fluorophényl]étha-
- 35 none, 120 ml d'acide trifluoroacétique, puis 80 g (523 mmol s) de perborate de sodium tétrahydraté, et on chauffe le mélange à 50°C.

Après 2h à cette température on le laisse refroidir, on ajoute d l' au t de l'ammoniaque jusqu'à pH basique, et on

l'extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique sur sulfate de sodium, on la filtre et on l'évapore. On obtient 4,81 g de produit huileux partiellement cristallisé qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

5

4.4 5-(Pipéridin-4-ylméthyl)-2-fluorophénol, chlorhydrate. On introduit dans un ballon 4,8 g du mélange précédemment obtenu et 50 ml d'acide chlorhydrique 6N et on chauffe le mélange au reflux pendant 7h.

10 On l'évapore sous pression réduite, on reprend le résidu huileux avec 50 ml d'acétone, on agite pendant 30mn et on filtre les cristaux obtenus, en les rinçant à l'acétone. Après séchage à 80°C sous pression réduite on obtient 2,11 g de composé.

15 On évapore le filtrat, on le reprend avec 15 ml d'acétone et, après filtration, rinçage et séchage on obtient encore 0,56 g du même composé.

20 4.5 (+)-1-(4-Chlorophényl)-2-[4-[(3-hydroxy-4-fluorophényl)-méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol.

On introduit dans un erlenmeyer 3 g (13 mmoles) de 2-bromo-1-(4-chlorophényl)éthanone, 2,2 g de carbonate de sodium sec, 2,65 g de chlorhydrate de 4-(pipéridin-4-ylméthyl)-2-fluorophénol, 15 ml d'eau et 15 ml d'éthanol, on agite le mélange pendant quelques minutes, on ajoute encore 60 ml d'éthanol et on chauffe le mélange pendant 1h au reflux.

On le laisse revenir à température ambiante, on ajoute 6 g de borohydrure de potassium et on agite le mélange pendant 1h.

On ajoute 150 ml d'eau et 100 ml d'acétate d'éthyle, on sépare la phase aqueuse, on l'extrait avec de l'acétate d'éthyle, on lave l'ensemble de la phase organique à l'eau, on la sèche sur sulfate de sodium et on l'évapore sous pression réduite. On obtient 4 g de mousse brune qu'on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec un mélange 96/4 de dichlorométhane/méthanol. On isole ainsi 1,83 g de composé, toujours sous forme de mouss, qu'on reprend avec du propanol-2 chaud, on filtre la solution et on la place au froid. On filtre les cristaux formés t, après rinçage, séchage à 50°C sous pression réduite puis en pr-

sence de pentoxyde de phosphore, on isole finalement 0,89 g de cristaux blancs.

Point de fusion : 84-86°C.

5 Exemple 5

(±)-1-(4-Chlorophényl)-2-[4-[(4-hydroxyphényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol, chlorhydrate.

5.1 4-(Pipéridin-4-ylméthyl)phénol, bromhydrate.

10 On chauffe au reflux pendant 3h un mélange de 21 g (102 mmoles) de 4-[(4-méthoxyphényl)méthyl]pipéridine (décrite dans la demande de brevet EP-109317) et 180 ml d'acide bromhydrique à 48%, et on le laisse revenir à température ambiante. On filtre le sel qui a précipité, on le rince avec
15 de l'acétone et de l'éther diéthylique, et on le sèche sous pression réduite à 130°C. On obtient 16 g de composé. Point de fusion : 210°C.

5.2 1-(4-Chlorophényl)-2-[4-[(4-hydroxyphényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanone.

20 On introduit dans un erlenmeyer 6,86 g (29,4 mmoles) de 2-bromo-1-(4-chlorophényl)éthanone, 100 ml d'éthanol, 8 g (29,4 mmoles) de bromhydrate de 4-(pipéridin-4-ylméthyl)phénol, et 6,23 g (59 mmoles) de carbonate de sodium et on
25 chauffe le mélange au reflux pendant 2h. On refroidit le mélange, on filtre le précipité formé, en gardant le filtrat éthanolique, on reprend le précipité avec 240 ml d'ammoniaque à 5% et on l'extrait avec 600 ml d'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique sur sulfate de
30 magnésium et on évapore le solvant. On obtient ainsi 5 g de cristaux.

On évapore le filtrat éthanolique précédemment mis de côté, ce qui fournit encore 5,3 g de produit.

35 On obtient ainsi un total de 10,3 g de produit impur qu'on utilise tel quel dans l'étape suivante.

5.3 (±)-1-(4-Chlorophényl)-2-[4-[(4-hydroxyphényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol, chlorhydrate.

On introduit dans un becher 10,3 g (29,4 mmoles) du produit

précédemment préparé, 150 ml d'éthanol et 5 ml d'eau, on refroidit le mélange dans un bain de glace, puis on ajoute peu à peu 5 g (93 mmoles) de borohydrure de potassium. On agite le mélange à 0°C pendant 30mn, on le laisse revenir à
5 température ambiante, on ajoute encore 2 g de borohydrure de potassium et on maintient l'agitation pendant 18h.
On ajoute 400 ml d'eau et 200 ml d'acétate d'éthyle, on sépare la phase organique, on la lave à l'eau, on la sèche sur sulfate de magnésium, on la filtre et on l'évapore sous
10 pression réduite.
On obtient 4,81 g de cristaux orangés qu'on dissout dans le propanol-2, on ajoute 15 ml d'éther diéthylique chlorhydrique et on place le mélange au froid. On filtre les cristaux formés, on les recristallise dans l'éthanol et on les sèche
15 sous pression réduite à 80°C. On isole finalement 0,49 g de cristaux blancs.
Point de fusion : 266-268°C.

20

Le tableau qui suit illustre les structures chimiques et les caractéristiques physiques des composés de l'invention.

N°	R1	R2	R3	R5	R6	Sel ou base	F(°C)
1	OH	H	H	H	F	mal.	136-137
2	H	OH	H	H	F	base	167-168
3	H	H	OH	H	F	base	50-52
4	H	H	H	OH	F	base	84-86
5	H	H	H	H	OH	HCl	266-268

Note : dans la colonne "Sel ou base", mal. désigne un maléate et HCl désigne un chlorhydrate.

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais pharmacologiques qui ont mis en évidence leur intérêt comme substances actives de médicament.

- 5 Ainsi, en particulier, leur activité neuroprotectrice a été montrée dans un modèle d'ischémie focale par ligature de l'artère cérébrale moyenne chez la souris, selon une méthode analogue à celle décrite dans *Brain Research*, 522, 290-307 (1990).
- 10 Six jours après occlusion de l'artère cérébrale moyenne par électrocoagulation sous anesthésie à l'halothane, les souris sont à nouveau anesthésiées et le cortex cérébral ipsilatéral à l'occlusion est prélevé. Après homogénéisation du tissu, l'étendue de l'infarctus cérébral est évaluée par mesure de
- 15 l'augmentation de la densité des sites benzodiazépiniques périphériques (ω_3) à l'aide du composé [^3H]-PK 11195 de New England Nuclear.
- Les traitements sont administrés curativement aux temps 5mn, 3h, 6h, 18h, 24h, 36h et 48h, par voie intrapéritonéale.
- 20 Avec certains composés de l'invention, la réduction de la taille de la lésion est supérieure à 60% à une dose de 10 mg/kg).
- 25 Les composés de l'invention ont également fait l'objet d'un essai d'inhibition de la liaison de la [^3H]-(+)-3-(3-hydroxyphényl)-N-(1-propyl)pipéridine ([^3H]-(+)-3-PPP) aux récepteurs σ du cerveau de rat, d'après le protocole décrit par Largent et coll., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 238, 739-748
- 30 (1986).

On sacrifie des rats mâles Sprague-Dawley de 150 à 200 g, et on en homogénéise le cortex cérébral dans 25 volumes de tampon Tris-HCl à 50 mM (pH = 7,4 à 25°C) glacé, au moyen

35 d'un appareil Ultra-Turrax™. On lave le mélange deux fois en le centrifugeant pendant 10 mn à 45000xg et en remettant le culot en suspension dans du tampon frais. On dilue le culot lavé dans 20 volumes de tampon Tris-HCl à 50 mM (pH = 8,0 à 22°C), et on fait incuber des fractions aliquotes de 75 μl

dans un volume final de 250 μ l à 2 nM de [3 H]-(+)-3-PPP (activité spécifique : 90 Ci/mme, d'origine New England Nucl ar), pendant 90 mn à 25°C, en l'absence ou en présence de substance compétitrice.

- 5 Après incubation on récupère les membranes par filtration sur des filtres Whatman GF/B^m, traités avec de la polyéthylèneimine à 0,05%, avec un appareil Skatron Cell Harvester^m, et on les lave avec environ 2,5 ml de tampon Tris-HCl (pH = 7,7 à 0°C) glacé.
- 10 On détermine la liaison non spécifique avec du halopéridol 1 μ M, on analyse les données selon les méthodes usuelles, et on calcule la concentration CI₅₀, qui inhibe de 50% la liaison du [3 H]-(+)-3PPP.
- 15 Les CI₅₀ des composés de l'invention vont de 0,01 à 0,1 μ M.

Les résultats des essais effectués sur les composés de l'invention suggèrent qu'ils peuvent être utilisés pour le traitement et la prévention de désordres cérébraux tels que ceux

- 20 qui sont consécutifs, par exemple, à une attaque ischémique, un arrêt cardiaque ou respiratoire, une thrombose ou une embolie cérébrale, pour le traitement de la sénilité cérébrale, de la démence consécutive aux infarctus multiples, de la démence sénile, par exemple de la maladie d'Alzheimer ou
- 25 de la maladie de Pick, pour le traitement de l'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse et d'autres maladies neurodégénératives telles que la chorée de Huntington, pour le traitement de la schizophrénie, pour le traitement des traumatismes crâniens ou spinaux, pour le traitement des états convulsifs
- 30 et pour le traitement de certains cancers.

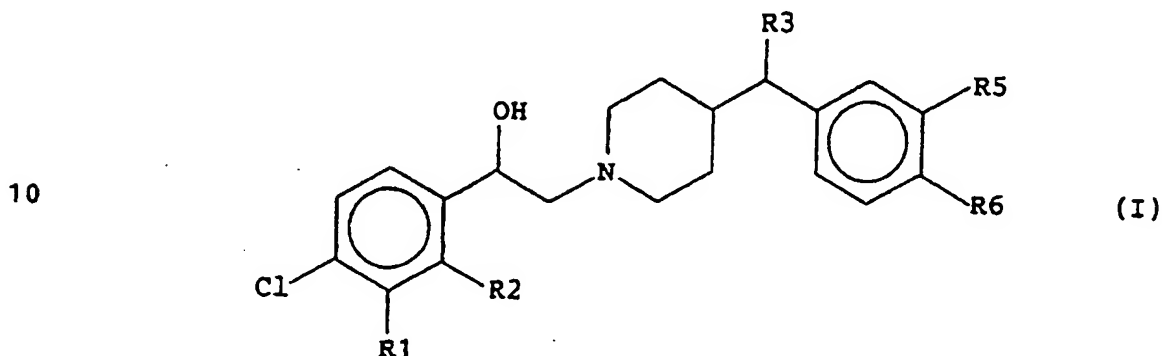
A cet effet il peuvent être présentés sous toutes formes pharmaceutiques adaptées à l'administration entérale ou parentérale, en association avec des excipients appropriés,

- 35 par exemple sous forme de comprimés, dragées, gélules, capsules, suppositoires, solutions ou suspensions buvables ou injectables, dosés pour permettre une administration journalière de 1 à 100 mg de substance active par voie parentérale et de 5 à 500 mg de substance active par voie orale.

Revendications

1. Composés, sous forme d'isomères optiques purs ou de mélanges de tels isomères, répondant à la formule générale (I)

5



15 dans laquelle l'un des symboles R1, R2, R3, R5 et R6 représente un groupe hydroxy, et les autres représentent chacun un atome d'hydrogène ou, dans le cas du seul R6, un atome de fluor,
à l'état de bases libres ou de sels d'addition à des acides
20 acceptables en pharmacologie.

25 2. Le 1-(4-chloro-3-hydroxyphényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)-méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol et ses sels d'addition à des acides acceptables en pharmacologie.

3. le 1-(4-chloro-2-hydroxyphényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)-méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol et ses sels d'addition à des acides acceptables en pharmacologie.

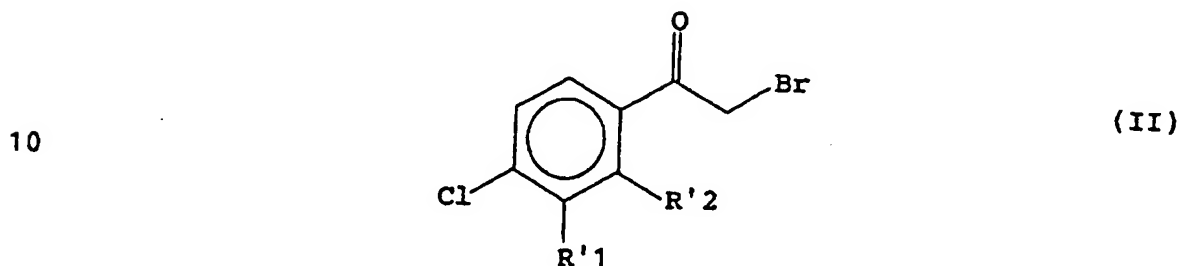
30 4. Le 1-(4-chlorophényl)-2-[4-[(4-fluorophényl)hydroxyméthyl]pipéridin-1-yl]éthanol et ses sels d'addition à des acides acceptables en pharmacologie.

35 5. Le 1-(4-chlorophényl)-2-[4-[(3-hydroxy-4-fluorophényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol et ses sels d'addition à des acides acceptables en pharmacologie.

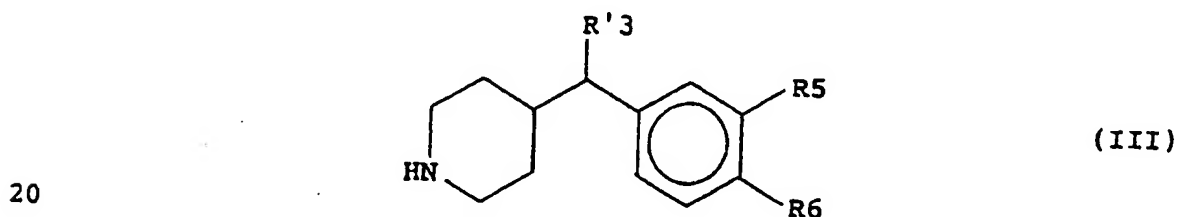
6. Le 1-(4-chlorophényl)-2-[4-[(4-hydroxyphényl)méthyl]pipéridin-1-yl]éthanol et ses sels d'addition à des acides accep-

tables en pharmacologie.

7. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque
des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on fait
5 réagir une bromoacétophénone de formule générale (II)

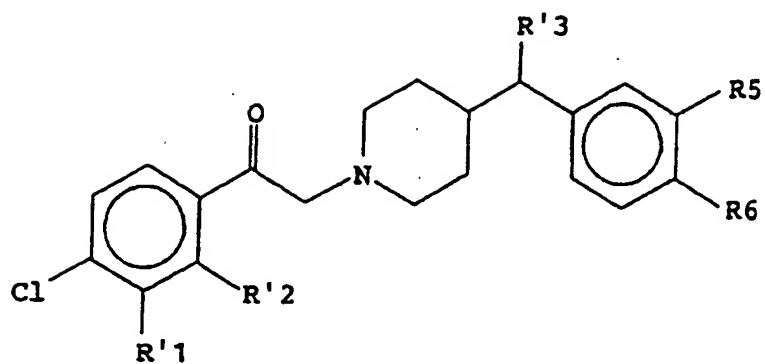


15 avec une pipéridine de formule générale (III)



formules dans lesquelles
soit R'1 représente un groupe hydroxy protégé, R'2, R'3 et R5
représentent chacun un atome d'hydrogène et R6 représente un
atome de fluor,
25 soit R'2 représente un groupe hydroxy protégé, R'1, R'3 et R5
représentent chacun un atome d'hydrogène et R6 représente un
atome de fluor,
soit R'3 représente un groupe oxo, R'1, R'2 et R5 représen-
tent chacun un atome d'hydrogène et R6 représente un atome de
30 fluor,
soit R5 représente un groupe hydroxy, R'1, R'2 et R'3 repré-
sentent chacun un atome d'hydrogène et R6 représente un atome
de fluor,
soit R6 représente un groupe hydroxy et R'1, R'2, R'3 et R5
35 représentent chacun un atome d'hydrogène,
puis on réduit la cétone intermédiaire de formule générale
(IV)

5



(IV)

10 et, le cas échéant, on transforme un groupe R'1, R'2 ou R'3 en groupe hydroxy.

8. Médicament caractérisé en ce qu'il contient un composé selon l'une des revendications 1 à 6.

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	EP-A-0 063 084 (SYNTHELABO) * exemples, page 4; page 5, ligne 31 - page 6, ligne 4; revendications *	1-8	
Y,D	EP-A-0 109 317 (SYNTHELABO) * exemples 7,43,75; page 55, lignes 1-8	1-8	
Y,D	EP-A-0 325 268 (MERREL DOW PHARMACEUTICALS INC.) * exemples 2-4; page 8, lignes 13-16,33-35 *	1-8	
A	EP-A-0 208 235 (MERREL DOW PHARMACEUTICALS INC.) * exemple 1; page 22, ligne 11; page 23, lignes 1-4; page 24, lignes 10-14 *	1-8	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			C 07 D 211/00
Date d'achèvement de la recherche - 12-11-1991			Examinateur FRELON D. L. M. G.
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			